Henry K. Beecher

Il potente placebo[1]

J.A.M.A., (24 dicembre 1955),
vol. 159, n. 17, pp. 1602-1606

È indubbio che medici sapienti e ciarlatani facciano uso dei placebo da secoli, ma è solo di recente che la ricerca clinica ha riconosciuto che l'uso di questo strumento è essenziale «[...] per distinguere gli effetti farmacologici da quelli della suggestione e […] per ottenere una valutazione imparziale dell'esito di un esperimento». È singolare il fatto che, appena dieci anni fa, Pepper abbia affermato: «A quanto pare, non è mai stato pubblicato un articolo che analizzi [primariamente] l'importante argomento del placebo». Nel 1953 Gaddum[2] ha dichiarato:

> Queste pillole sono talvolta chiamate placebo, ma sarebbe meglio chiamarle pillole fasulle (*dummy*). Secondo la versione ridotta dell'Oxford Dictionary, la parola "placebo" è in uso dal 1811 e denota una medicina somministrata più per compiacere il paziente che per arrecargli beneficio. Le pillole fasulle non sono particolarmente note per il piacere che danno a chi le assume. Uno dei significati della parola "fasullo" è "alterato" (*counterfeit*). Mi sembra che questa sia la parola giusta per descrivere una forma di terapia messa in atto per non sortire alcun effetto. Aderisco a questa interpretazione del termine. Un placebo è qualcosa il cui scopo è agire tramite un meccanismo psicologico. Favorisce la suggestione terapeutica, ma l'effetto che produce può essere tanto psicologico quanto fisico. Può far sentire meglio il paziente senza un motivo oggettivo o può produrre cambiamenti reali, ad esempio, nei confronti della secrezione gastrica […]. Le pillole fasulle possono, ovviamente, agire da placebo, ma, in questo caso, perdono parte del loro valore in quanto pillole fasulle. Esse hanno due funzioni concrete: la prima è quella di consentire di distinguere gli effetti farmacologici da quelli della suggestione; la seconda è quella di fornire una valutazione imparziale dell'esito di un esperimento.

Si potrebbe obiettare a Gaddum che sia le pillole fasulle sia i placebo sono composti dalle medesime sostanze farmacologicamente inerti, come lattosio, soluzione salina, amido. Dal momento che essi si differenziano soprattutto in base alle ragioni per cui sono somministrati, e solo talvolta in base ai loro effetti, sembra più facile adoperare esclusivamente il termine "placebo", le cui due principali funzioni sono ben descritte nella ultima frase del professor Gaddum citata in precedenza. Infine, non capisco come una pillola fasulla possa non avere un effetto psicologico che, se soddisfacente, non la renderebbe diversa da un placebo. Il termine "placebo" calza a pennello. Per quanto manchi forse di precisione, il vocabolario dovrà presto includerne l'uso.

Agli utilizzi sempre più riconosciuti del placebo, aggiungerei quello di strumento per comprendere certi meccanismi fondamentali dell'azione dei farmaci, in particolare quelli concepiti per modificare le risposte soggettive. Di questo utilizzo forniremo qui qualche esempio. Presenteremo prove valide a sostegno della tesi secondo cui buona parte dell'azione prodotta da diversi generi di farmaci si basa sulla risposta, o sulla componente elaborativa della sofferenza, piuttosto che sull'effetto sulla sensazione originaria.

Le opportunità offerte dal placebo sono uniche in quanto esso non contribuisce ad alcun processo in virtù della sua composizione chimica. Il placebo, non ha, per così

---

[1] Dal laboratorio di anestesia della Harvard Medical School del Massachusetts General Hospital. Testo letto nel corso della sessione sulla chirurgia generale e addominale del 104° congresso annuale dell'American Medical Association, Atlantic City, 7 giugno 1955.

[2] Gaddum, J.H., Conferenza in memoria di Walter Ernest Dixon: Farmacologia clinica, *Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 47, pp. 195-204, 1954.

dire, né la reattività né la consistenza concreta che si esige da un farmaco "reale". Non importa minimamente quale sia la composizione del placebo o quanto se ne adoperi, purché il soggetto o l'osservatore non ne siano consapevoli. Il placebo, dunque, offre uno strumento indispensabile per studiare la risposta o la componente elaborativa della sofferenza. Di ciò parleremo più avanti. Altrove ho già abbondantemente esaminato questa caratteristica[3].

Ragioni che ne raccomandano l'uso

Le ragioni che raccomandano l'uso del placebo possono essere descritte riassumendone gli scopi principali: il placebo può essere uno strumento psicologico nella terapia di certe malattie causate da disturbi mentali; una risorsa per il medico alle prese con un paziente nevrotico; un mezzo per stabilire sperimentalmente l'effetto reale del farmaco non imputabile alla suggestione; un metodo per rendere nulle le aspettative non solo del paziente, ma anche dell'osservatore, quando quest'ultimo non è consapevole della composizione della sostanza; infine, un mezzo importante per studiare i meccanismi di azione del farmaco. Inoltre, una volta somministrato il placebo, coloro che reagiscono a esso in maniera positiva possono essere utilmente esclusi in alcune circostanze in modo da favorire lo studio degli effetti del farmaco. Ad esempio, Jellinek (1946), esaminando 199 pazienti affetti da emicrania, rilevò che 79 di essi non avevano tratto sollievo dall'assunzione del placebo, a differenza degli altri 120. I suoi dati possono essere riassunti in questo modo: mentre il tasso di successo medio non consente di rilevare differenze tra le sostanze A, B e C, sembra che, tra coloro che non reagiscono al placebo, la sostanza A sia decisamente più efficace delle altre due (Tavola 1). Jellinek è così riuscito a dimostrare (con il supporto di metodi statistici) che, escludendo i soggetti che reagiscono al placebo, è possibile ottenere interessanti differenze di risultato. Le conclusioni di Jellinek sono meno condivisibili quando considera i soggetti che reagiscono al placebo alla stregua di individui "che hanno dolori immaginari ed emicranie di origine psicologica". In base a una ricerca condotta da me e dai miei colleghi su pazienti sofferenti di dolori conseguenti a ferite post-operatorie, pare che i placebo riescano ad attenuare i dolori che hanno cause fisiologiche (di sicuro è vero il contrario: cause psicologiche che danno origine a flussi di succo gastrico possono produrre dolori ulcerosi). Abbiamo discusso altrove[3] la questione della localizzazione della reazione a sgradevoli fenomeni sensoriali.

Possiamo prendere in esame un esempio tratto dal nostro lavoro di ricerca, che illustra come i placebo contribuiscano ad attenuare il dolore che ha cause fisiologiche (come quello post-operatorio) e come possa essere utile l'esclusione dei soggetti che reagiscono al placebo. Nel 1953, Keats, Mosteller, Lasagna e io[4] somministrammo degli analgesici per via orale a dei pazienti che dichiaravano di soffrire di gravi e costanti dolori conseguenti a ferite post-operatorie e notammo che, quando prendevamo in considerazione tutti i pazienti e tutti i dati, non riuscivamo a scomporre i dati aggregati relativi all'effetto dell'acido acetilsalicilico e di alcune sostanze narcotiche (morfina e codeina); tuttavia, quando escludemmo i soggetti che reagivano al placebo, osservammo risultati nettamente differenti tra i soggetti che avevano assunto acido acetilsalicilico per via orale e quelli che avevano assunto sostanze narcotiche, sempre per via orale. Osservazioni di questo tipo furono sufficienti a stimolare il nostro

---

[3] Beecher, H.K., "The Subjective Response and Reaction to Sensation: The Reaction Phase as the Site of Effective Drug Action", *Am. J. Med.*, in pubblicazione.

[4] Beecher, H.K..; Keats, A.S.; Mosteller, F. e Lasagna, L., "The Effectiveness of Oral Analgesics (Morphine, Codeine, Aceltylsalicylic Acid) and the Problem of Placebo "Reactors" and "Non-Reactors"", *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, vol. 109, pp. 393-400, 1953.

interesse nei confronti dei soggetti che reagivano al placebo. Nel 1954, conducemmo uno studio[5] di questi soggetti e della loro reazione al placebo, esaminando 162 pazienti sofferenti di dolori intensi e costanti conseguenti a ferite post-operatorie. Non rilevammo alcuna differenza in termini di sesso e di intelligenza tra coloro che reagivano al placebo e coloro che non reagivano. Osservammo, tuttavia, differenze significative in termini di atteggiamenti, abitudini, istruzione e struttura di personalità tra coloro che reagivano sempre al placebo e coloro che non reagivano mai. Queste differenze sono descritte nel rapporto[5] da noi prodotto sullo studio (i soggetti che reagirono al placebo esibirono una attenuazione dei sintomi provocati dalla morfina in percentuale significativamente superiore rispetto ai soggetti che non reagirono).

In uno studio condotto su soggetti affetti da dolori intensi conseguenti a ferite post-operatorie, Lasagna, Mosteller, von Felsinger e io[5] osservammo che il numero di dosi di placebo era altamente correlato al numero totale di dosi di ogni tipo. Su 15 pazienti che avevano assunto una dose di placebo, il 53% fece rilevare una riduzione del dolore; su 21 pazienti che avevano assunto due dosi di placebo, il 40% mostrò una riduzione del dolore; su 15 pazienti che avevano assunto tre dosi di placebo, il 40% esibì una riduzione del dolore; su 15 pazienti che avevano assunto quattro o più dosi di placebo, il 15% mostrò una riduzione del dolore. Notammo una correlazione significativa tra numero di dosi e percentuale di soggetti che mostravano una riduzione del dolore. Lo stesso studio ci ha consentito di esaminare la continuità della risposta al placebo. 69 pazienti assunsero due o più dosi di placebo. Il 55% (38 pazienti) reagì in maniera incoerente, ossia, a volte il placebo sortiva effetto, a volte no. Il 14% (10 pazienti) reagì in maniera coerente, ossia tutte le dosi di placebo furono efficaci. Il 31% (21 pazienti) non reagì mai, ossia le dosi di placebo non produssero alcun effetto su di loro. È impossibile predire l'efficacia di ulteriori placebo dalla reazione alla dose iniziale di soluzione salina. Non si deve in alcun modo presupporre che l'azione dei placebo si limiti alle reazioni "psicologiche". Sono disponibili molti esempi di cambiamenti "fisiologici", obiettivi, prodotti dai placebo. Più avanti presenteremo alcuni dati al riguardo.

Ampiezza dell'effetto terapeutico dei placebo

Nonostante il forte interesse di alcuni per le risposte al placebo e per i soggetti che vi reagiscono, vi è una scarsissima attenzione, sia in ambito scientifico che in ambito clinico, per le importanti conseguenze che può avere l'ignoranza degli effetti del placebo e per le devastanti ripercussioni, sia in ambito sperimentale sia sulla validità del giudizio clinico, che può derivare dalla mancanza di interesse per questo tema. Questo problema si verifica in molti laboratori e in molti contesti terapeutici. Le dimensioni e la pervasività di tale problema possono essere illustrate in maniera ottimale da alcuni dati quantitativi ricavati da studi condotti da noi e da altri ricercatori. Abbiamo selezionato a tal fine, in maniera casuale, 15 studi (tra molti che avrebbero potuto essere parimenti inclusi) i cui risultati sono riassunti dalla Tavola 2. Non si tratta di un gruppo di studi selezionati ad hoc: abbiamo considerato tutti gli studi che presentavano dati adeguati. Così, su 15 studi (7 nostri e 8 di altri ricercatori) che hanno coinvolto 1.082 pazienti, abbiamo osservato che i placebo mostrano una efficacia significativa media di 35,2 ± 2,2%, un livello non da tutti riconosciuto. Il grande potere dei placebo fornisce una delle conferme più rilevanti alla tesi secondo cui i farmaci in grado di alterare in maniera rilevante le risposte e i sintomi soggettivi agiscono sulla componente reattiva della sofferenza[3].

---

[5] Lasagna, L.; Mosteller, F.; von Felsinger, J.M. e Beecher, H.K.., "A Study of the Placebo Response", *Am. J. Med.*, vol. 16, pp. 770-779, 1954.

Effetti collaterali tossici e altri effetti soggettivi dei placebo

I placebo non producono esclusivamente effetti benefici, ma, come altre sostanze attive usate in ambito terapeutico, producono concomitanti effetti tossici. Esaminando 35 diversi effetti tossici prodotti da placebo rilevati in più di un nostro studio, gran parte di essi si manifestano nel modo seguente: secchezza delle fauci (7 soggetti su 77 o il 9%); nausea (9 soggetti su 92 o il 10%); sensazione di pesantezza (14 soggetti su 77 o il 18%); emicrania (23 soggetti su 92 o il 25%); difficoltà di concentrazione (14 soggetti su 92 o il 15%); sonnolenza (36 soggetti su 72 o il 50%); vampate (6 soggetti su 77 o l'8%); rilassamento (5 soggetti su 57 o il 9%); spossatezza (10 soggetti su 57 o il 18%); sonno (7 soggetti su 72 o il 10%). Gli effetti citati sono stati riportati come riferiti, anche se né i soggetti né gli osservatori erano consapevoli del fatto che fosse stato somministrato un placebo.

TAVOLA 1
Percentuale di pazienti (su 199) affetti da emicrania che hanno tratto sollievo dall'uso di sostanze attive o placebo

Sostanza	*Tasso di successo medio %*	*Efficacia nel gruppo di soggetti che non hanno reagito al placebo%*	*Efficacia nel gruppo di soggetti che hanno reagito al placebo%*
	(199)	(79)	(120)
A	81	88	82
B	80	67	87
C	80	77	82
Placebo	52	0	..

Nel 1954, Wolf e Pinsky[6] riferirono i risultati di un interessante studio sui placebo e sulle reazioni tossiche a essi concomitanti. Dallo studio, che esaminava gli effetti di una sostanza presumibilmente attiva e di un placebo (lattosio) su un gruppo di pazienti che lamentava ansia e tensione come sintomi principali, emerse che circa il 30% di 31 pazienti dichiarava di sentirsi meglio. È interessante osservare che il tasso di miglioramento era stato maggiore da un punto di vista soggettivo che da quello oggettivo, rilevato attraverso l'osservazione di sintomi come tremolio, sudorazione e tachicardia. In quest'ultimo caso, circa il 17% dei soggetti mostrò di sentirsi meglio.

Tra i pazienti di Wolf e Pinsky furono registrati disturbi trascurabili, ma 3 dei 31 pazienti esibirono reazioni rilevanti al placebo: uno di essi accusò immediatamente spossatezza, palpitazione e nausea sia dopo aver assunto il placebo sia dopo aver ingerito il farmaco testato (terapeuticamente inefficace). Un secondo paziente sviluppò una diffusa eruzione cutanea, associata a prurito, eritema e maculopapule, dopo aver assunto il placebo. Tale disturbo fu diagnosticato da un dermatologo come dermatite medicamentosa. L'eruzione scomparve immediatamente appena fu cessata la somministrazione del placebo. Dal momento che il placebo era costituito da una piccola quantità di lattosio assunto per via orale, non è possibile che esso possa aver prodotto una reale dermatite. Una terza paziente accusò un dolore epigastrico seguito da diarrea e orticaria che provocarono un edema angioneurotico delle labbra 10 minuti dopo

[6] Wolf, S. e Pinsky, R.H., "Effects of Placebo Administration and Occurrence of Toxic Reactions", *J.A.M.A.*, vol. 155, pp. 339-341 (22 maggio 1954).

l'assunzione delle pillole. Questi sintomi si verificarono altre due volte dopo l'assunzione delle pillole e di nuovo quando le pillole furono sostituite. In sostanza, le sue reazioni ebbero luogo sia dopo l'assunzione del placebo sia dopo la somministrazione del farmaco (terapeuticamente inefficace). Questi potenti effetti del placebo sono una dimostrazione oggettiva che la fase di risposta[3] alla sofferenza può produrre considerevoli alterazioni fisiche.

TAVOLA 2
Efficacia terapeutica dei placebo per condizione patologica

Disturbo	Studio	Placebo			
		Sostanza	Modalità di assunzione*	Numero dei pazienti	Percentuale di soggetti che hanno tratto sollievo e soddisfazione dai placebbo
Intenso dolore da ferita post-operatoria	Keats, A.S. E Beecher, H.K.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., vol. 100, pp. 1-13, 1950. Beecher, H.K. e altri: U.S. Armed Forces, M.J., vol. 2, pp. 1269-1276, 1951. Keats, A.S. e altri, J.A.M.A., vol. 147, pp. 1761-1763 (29 dic.), 1951. Beecher e altri (1953)[3]	Soluzione salina Soluzione salina Soluzione salina Lattosio	E.V. S.C. E.V. P.O.	118 29 34 52 36 44 40	21% 31% 26% 40% 26% 33 34% 32%
	Lasagna e altri (1954)[4]	Soluzione salina	S.C.	14 20 15 21 15 15	50% 37% 53% 39 40% 40% 15%
Tosse	Gravenstein, J.S. E altri: J. Appl. Physiol., vol. 7, pp. 119-139, 1954.	Lattosio	P.O.	22 23	36% 40 43%
Sbalzi di umore causati dall'uso di droghe	Lasagna, L. e altri: J.A.M.A., vol. 157, pp. 1.006-1.020 (19 marzo 1955)	Cloruro di sodio isotonico	S.C.	20 30	30% 30%
Dolore causato da angina pectoris	Evans, W. And Hoyle, C.: Quart. J. Med., vol. 2, pp. 311-388. Travell, J. And others: Ann. New York Acad. Sc., vol. 52, pp. 345-353, 1949. Greiner, T. e altri: Am. J. Med., vol. 9, pp. 143-155, 1950.	Bicarbonato di sodio "Placebo" Lattosio	P.O. P.O. P.O.	66 19 27	38% 26% 38%
Emicrania	Jellinek (1946)	Lattosio	P.O.	199	52,00%
Mal di mare	Gay e Carliner (1949)	Lattosio	P.O.	33	58,00%
Ansia e tensione	Wolf e Pinsky (1954)[5]	Lattosio	P.O.	31	30,00%
Tosse sperimentale (molti	Hillis (1952)	Cloruro di sodio isotonico	S.C.	1	37,00%

esperimenti)					
Raffreddore comune	Diehl, H.S.: J.A.M.A., vol. 101, pp. 2.042-2.049 (23 dic. 1933)	Lattosio	P.O.	110 (in forma acuta)	35 % (in forma acuta)
				48 (in forma cronica subacuta)	35 % (in forma cronica subacuta)
			Totale pazienti	1.082	
			Media di pazienti che hanno tratto sollievo	35,2 ± 2,2%	

* E.V. = endovena; S.C. = sottocutanea; P.O. = per bocca

Effetti oggettivi dei placebo

Dopo aver condotto 13 esperimenti con sostanze placebo su un soggetto affetto da fistola intestinale, Abbot, Mack e Wolf[7] rilevarono che il livello di acido gastrico era diminuito in 8 esperimenti, aumentato in 2 e rimasto immutato in 3. In un secondo gruppo di 13 esperimenti in cui non era stata adoperata alcuna sostanza attiva, il livello di acido gastrico aumentò in un caso, diminuì in 4 e rimase immutato in 8. Il livello di acido gastrico diminuì del doppio quando fu adoperato un placebo rispetto a quando non fu somministrata alcuna sostanza attiva. In precedenza, parlando degli effetti tossici, abbiamo fatto riferimento ai pazienti di Wolf e Pinsky che esibirono sintomi oggettivi da intossicazione dopo aver assunto il placebo: palpitazione, eruzione eritematosa, diarrea, orticaria, edema angioneurotico. Al riguardo Wolf[8] osserva: «[...] gli "effetti placebo" comprendono alterazioni organiche oggettive che possono essere superiori a quelle imputabili all'azione di farmaci potenti».

Durante i nostri esperimenti con sostanze narcotiche, io e Keats abbiamo osservato che 7 soggetti su 15 (il 47%) avevano fatto registrare la comparsa di pupille ristrette, imputata in un primo momento (a causa dell'impiego di tecniche in cieco) all'uso delle sostanze e poi attribuita all'effetto del placebo. Anche se tale effetto osservato avrebbe potuto non essere associato alla somministrazione di placebo in questo caso, esso illustra il tipo di errore che può condizionare un esperimento non controllato sugli effetti dei farmaci.

Cleghorn, Graham, Campbell, Rublee, Elliott e Saffran hanno studiato la corteccia surrenale in pazienti psiconevrotici affetti da un livello d'ansia tale da rendere necessario il ricovero in ospedale. Dal loro studio è emerso che una iniezione di placebo (soluzione isotonica) produce nei pazienti affetti da grave ansia una risposta simile a quella provocata dalla corticotropina (ACTH) nei pazienti normali (come criterio di attività della corteccia surrenale sono stati adoperati i seguenti indici: aumento della presenza di neutrofili nel sangue, diminuzione dei linfociti, diminuzione degli eosinofili, aumento del tasso di acido urico in rapporto alla creatinina. Più recentemente, sono stati presi in considerazione anche: presenza di potassio, sodio, 17-chetosteroidi e lipidi riducenti neutri). L'entità documentata delle risposte è emersa da vari esperimenti condotti su soggetti normali (etichettati "O") e su pazienti. I pazienti sono stati arbitrariamente suddivisi in tre categorie – pazienti che evidenziavano effetti lievi (½), pazienti che evidenziavano effetti moderati (1) e pazienti che evidenziavano effetti consistenti (2) – e sono stati definiti i margini dei parametri numerici delle tre categorie.

---

[7] Abbot, F.K.; Mack, M. e Wolf, S., "The Action of Banthine on the Stomach and Duodenum of Man with Observations on the Effects of Placebos", *Gastroenterology*, vol. 20, pp. 249-261, 1952.

[8] Wolf, S., "Effects of Suggestion and Conditioning on the Action of Chemical Agents in Human Subjects – The Pharmacology of Placebos", *J. Clin. Invest.*, vol. 29, pp. 100-109, 1950.

In un caso, i numeri attribuiti alle tre categorie sono stati sommati per ottenere un indice composito dell'attività della corteccia surrenale. I soggetti normali che ricevevano una piccola dose di corticotropina reagivano in maniera superiore ai soggetti della categoria ½; la categoria 1 esibiva una gamma di variazioni mai osservata nei soggetti normali, ma che era comune in condizioni di stress e dopo assunzione di corticotropina; i soggetti della categoria 2 presentavano un livello di reazione insolito per dosi di corticotropina non superiore alle 25 unità. La reazione aumentava con l'assunzione di una dose di corticotropina. 25 soggetti ricevettero una iniezione di soluzione salina. Dai dati, appare chiaro che l'attività della corteccia surrenale dei pazienti affetti da un grave disturbo di ansia è più alterata dal placebo di quanto accada ai pazienti con un disturbo di ansia meno grave.

Questi dati oggettivi evidenziano che un placebo può agire sulla corteccia surrenale e imitare il comportamento di una sostanza attiva. Evidenziano anche che più è grave il disturbo, maggiore è l'effetto del placebo (ciò è in linea con una tesi che sosteniamo da tempo, ossia che, per ottenere informazioni affidabili sull'efficacia di certi farmaci concepiti per alterare la risposta soggettiva che caratterizza di norma ogni patologia, è meglio far riferimento a una situazione di patologica reale).

In uno studio in corso, ho raccolto prove solide del fatto che i placebo sono molto più efficaci nell'attenuare lo stress (in situazioni come i dolori conseguenti a ferite post-operatorie) quando lo stress è intenso rispetto a quando è meno intenso. Di conseguenza, sia i dati soggettivi sia quelli oggettivi (Cleghorn e altri) confermano la tesi di una efficacia differenziale dei placebo.

Commento

Un'analisi interessante dell'impiego del placebo in terapia fu proposta da Gold e altri nel corso di una delle *Cornell Conferences* sulle terapie nel 1946[9]. Gold è stato uno dei primi ricercatori a comprendere l'uso, il significato e l'importanza del placebo. Fino ad ora, i suoi commenti avveduti in materia non hanno ricevuto molta attenzione. Durante la conferenza ricordata, DuBois osservò che, sebbene poco citati in letteratura, i placebo sono più usati di qualsiasi altro genere di farmaci. DuBois non concordava con quanti ritengono che i placebo siano sostanze che si limitano a calmare il paziente piuttosto che recargli beneficio e argomentò – e le sue parole sono condivisibili – che calmare significa recare un beneficio. DuBois ricordò che Fantus sostenne che più è modesta l'intelligenza del paziente, più egli trae beneficio dal placebo. Gold si dissociò da questa tesi e produsse prove a sostegno del suo disaccordo. Sulla base dei dati in nostro possesso, noi concordiamo con Gold. Wolff dichiarò che il placebo, in quanto associato alla medicina, comunica un messaggio di questo tipo: "Mi prenderò cura di te". Diethelm aggiunse che il soggetto reagisce alla suggestione perché ciò che gli è suggerito diventa per lui realtà. Il soggetto vi crede e, di conseguenza, il risultato atteso si verifica (la credenza fa avverare la risposta attesa). Gold raccomandò vivamente l'impiego di placebo "puri", ossia di placebo che non contengono sostanze che potrebbero avere un qualche effetto diretto sulle cellule del corpo, in modo che il medico fosse immune dal rischio di ingannarsi. Egli sembra credere che queste sostanze siano comunque efficaci, in virtù dello specifico farmaco aggiunto, quando in realtà tutto il loro potere deriva dal placebo.

Negli studi su pazienti sofferenti da anni di dolori continui conseguenti a ferite post-operatorie, abbiamo rilevato che abbastanza frequentemente il 30% o più di questi soggetti ricava una soddisfacente attenuazione del dolore in seguito all'assunzione di

[9] Wolff, H.G., DuBois, E.F. e Gold, H., *Cornell Conferences* sulle terapie: Impiego dei placebo in terapia, New York, *J. Med.*, vol. 46, pp. 1.718-1.727, 1946.

placebo. L'efficacia di un placebo varia, come è evidente dalla Tavola 2, da un gruppo all'altro, ma è sempre straordinariamente elevata, superando di norma il 30% citato. Ovviamente, in questi e in altri studi indicati nella Tavola 2, la validità della tesi qui presentata (ossia che il placebo può avere un considerevole effetto terapeutico) dipende ampiamente da ciò che intendiamo con l'espressione "attenuazione soddisfacente". In ogni studio a cui abbiamo fatto riferimento, questa locuzione è stata accuratamente definita. Per esempio, nel nostro studio sul dolore, con "attenuazione soddisfacente" intendiamo una "attenuazione del dolore del 50% o più, verificata in due intervalli di tempo, 45 e 90 minuti dopo la somministrazione della sostanza" (questa è una formulazione riproponibile che il paziente trova comprensibile). Ogni autore ha ben definito i termini impiegati e alcuni hanno indicato dei parametri ancora più rigidi. Per esempio, Gay e Carliner (1949) hanno stabilito che solo la scomparsa completa dei sintomi del mal di mare entro 30 minuti dalla somministrazione del placebo può essere valutata come un effetto positivo. Il fatto importante in questi casi è che, in ognuno di questi studi rappresentativi, sia i pazienti sia gli osservatori, di solito impegnati in una situazione di "doppio cieco", hanno confermato il verificarsi di un effetto terapeutico. Le implicazioni di questo risultato per gli studi privi di controllo sono chiare.

La costanza dell'effetto placebo (35,2 ± 2,2%), suggerita dal piccolo errore standard della media in un'ampia varietà di disturbi, compresi dolore, nausea e sbalzi di umore, indica che, in tutti questi casi, è all'opera un comune meccanismo fondamentale, che merita sicuramente di essere approfondito.

Avendo i placebo rivelato una efficacia media elevata del 35% (Tavola 2) relativamente a un'ampia gamma di disturbi, dovrebbe essere chiaro che una "impressione clinica" non può essere una fonte affidabile di informazioni senza le indispensabili tutele della tecnica del doppio cieco, dell'uso del placebo in cieco, della randomizzazione della somministrazione, dell'utilizzo di dati correlati (tutte le sostanze vengono studiate sugli stessi pazienti) e della convalida matematica di qualsiasi presunta differenza. Queste tutele sono essenziali quando le decisioni dipendono da questioni di giudizio. Molti farmaci "efficaci" hanno un potere appena maggiore dei placebo. Distinguere gli effetti, anche notevoli, del placebo da quelli di altre sostanze è manifestamente difficile, se non impossibile, sulla base di una semplice impressione clinica. Molti farmaci sono stati celebrati sulla base dell'impressione clinica quando la loro efficacia dipendeva solo dall'effetto placebo.

L'impiego (e lo studio) del placebo non ha solo una validità pratica, ma è importante per riconoscere che l'uso di questo strumento consente di fare luce su alcuni problemi fondamentali del meccanismo di azione delle sostanze narcotiche e di altro genere che modificano le risposte soggettive. Altrove[3] abbiamo esaminato in dettaglio le due fasi del dolore: la sensazione originaria del dolore, per esempio, e la risposta a esso o la sua elaborazione da parte del sistema nervoso centrale. Abbiamo raccolto[3] varie prove sull'importanza della fase di risposta come fase in cui agisce il farmaco e, da questo punto di vista, l'efficacia del placebo è una delle conferme principali alla nostra tesi. Proseguendo lungo questa strada, potremo apprendere ancora di più dai placebo. Si consideri quanto segue. Se, a dispetto di ogni riscontro di segno opposto, si ritenesse che il placebo ha una efficacia terapeutica blanda o nulla, questo dovrebbe manifestare una efficacia maggiore in presenza di un disturbo di lieve entità e una minore in presenza di un disturbo grave. Che le cose stiano esattamente al contrario, lo dimostrano i due tipi di dati, soggettivi e oggettivi, a cui abbiamo fatto riferimento in precedenza: i placebo sono più efficaci quando l'ansia o il dolore, per esempio, sono massimi.

I risultati confermano altre due idee. Per diversi anni, abbiamo condiviso l'ipotesi di lavoro secondo cui le risposte soggettive devono essere studiate in presenza

di una patologia e non create artificialmente in un contesto sperimentale. Parecchi dati confermano questa ipotesi. Riteniamo che ciò sia dovuto al fatto che, in presenza di una patologia, la rilevanza della risposta sia massima e di un tipo e grado che non possono essere adeguatamente riprodotti in ambito sperimentale. Quando la rilevanza è massima, ci si può attendere una risposta massima, la massima (più ampia) elaborazione delle sensazioni originarie e, in parallelo, la massima risposta alla terapia, sia a quella basata su sostanze "attive" (come la morfina) sia a quella basata su placebo, purché questi agiscano nella fase di risposta. Ciò può spiegare perché la morfina non riesce a bloccare il dolore sperimentale secondo le procedure di Hardy e Wolff[2]. La maggiore efficacia del placebo nelle situazioni di maggiore stress, considerando che il placebo agisce solo sul versante della risposta, conferma l'ipotesi che il placebo, la cui efficacia è massima quando la rilevanza della risposta è massima, agisce, in effetti, modificando la risposta.

I placebo offrono l'opportunità di affrontare problemi che non è possibile studiare con specifici farmaci attivi (come la morfina) giacché, usando questi farmaci, non si può mai escludere che la sensazione originaria sia alterata dall'azione del farmaco. L'effetto placebo dei farmaci attivi è mascherato dai loro effetti attivi. L'efficacia attribuita alla morfina è, dunque, presumibilmente una somma di effetto placebo ed effetto del farmaco. L'effetto complessivo del "farmaco" equivale al suo effetto "attivo" sommato all'effetto placebo. Il 75% dei soggetti di un gruppo affetto da intenso dolore post-operatorio ha trovato soddisfacente sollievo in seguito all'assunzione di una massiccia dose di morfina (15 mg. di sostanza per 70 kg. di peso corporeo), ma il 35% ha trovato soddisfacente sollievo in seguito all'assunzione di un placebo.

Riassunto e conclusioni

Appare chiaro che i placebo sono molto efficaci, da un punto di vista terapeutico, nel trattamento delle risposte soggettive, come emerge dal deciso miglioramento, giudicato un effetto terapeutico reale se ottenuto in doppio cieco, fatto registrare dal 35,2 ± 2,2% dei casi. Questo effetto emerge in oltre 15 studi, compiuti su oltre 1.000 pazienti, relativi a un insieme eterogeneo di disturbi come dolore conseguente a una ferita, dolore causato da angina pectoris, emicrania, nausea, tosse, sbalzi di umore causati dall'uso di droghe, ansia, tensione e, infine, comune raffreddore, un complesso molto differenziato di disturbi a cui contribuiscono anche fattori soggettivi. La costanza relativa dell'effetto placebo in un'ampia varietà di risposte soggettive indica che, in tutti questi casi, è all'opera un comune meccanismo fondamentale, che merita di essere approfondito. Dai dati disponibili, il placebo appare più efficace quando la condizione patologica è massima. Ciò conferma l'ipotesi secondo cui la fase di risposta è la fase in cui principalmente agisce il farmaco.

I placebo non hanno solo una considerevole efficacia terapeutica, ma anche degli effetti tossici, di tipo sia soggettivo sia oggettivo. La componente reattiva (psicologica) della sofferenza è in grado di produrre notevoli cambiamenti fisici. È evidente non solo che l'efficacia terapeutica di un farmaco oggetto di studio deve essere, nella maggior parte dei casi, verificata attraverso i controlli descritti in precedenza, ma anche che gli studi degli effetti collaterali devono essere sottoposti agli stessi controlli.

Quando si studiano le risposte soggettive, i sintomi, è necessario riconoscere l'estrema efficacia dei placebo. Ovviamente, è essenziale definire dei criteri arbitrari di efficacia del farmaco. Affinché, in laboratorio e in clinica, si pervenga a una valutazione adeguata, è indispensabile ricorrere alla tecnica del "doppio cieco" in base alla quale né il soggetto né l'osservatore sono a conoscenza di quale sostanza venga adoperata né quando. Questo requisito è soddisfatto tramite l'impiego, sempre in cieco, di un placebo

nel programma sperimentale. Dovrebbe poi essere adottato un criterio di riferimento nel caso di sostanze e tecniche nuove. È importante che la somministrazione delle sostanze sottoposte a test avvenga in maniera randomizzata. Se i numeri a disposizione sono modesti, è essenziale impiegare dati correlati, ossia sperimentare sugli stessi pazienti le sostanze poste a confronto. È spesso necessario convalidare matematicamente le differenze osservate. Ogniqualvolta la valutazione di un farmaco o di una tecnica, come spesso accade, dipende da una componente soggettiva, deve essere eliminato dalle procedure menzionate ogni preconcetto conscio o inconscio. Tutte queste condizioni sono state esaminate dettagliatamente in altro luogo[10] .

[10] Beecher, H.K., "Appraisal of Drugs Intended to Alter Subjective Responses, Symptoms", rapporto al Consiglio di farmacia e chimica, *J.A.M.A.*, pp. 399-401, (4 giugno 1955).